동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 10. No. 2, 1999

辛夷香이 mouse의 誘導痙攣에 미치는 影響

동국대학교 한의과대학 신경정신과학교실

신 용 현 · 구 병 수

Ⅰ. 緖 論

痙攣은 突發的이고 一過性인 發作을 특징으로 하는 만성 중추 신경계 질환을 총칭하는 것[1]으로 경미한 경련 상태 및 경련을 수반하지 않는 순간적인 의식상실 등의 증상까지 포함할 때 총인구의 약 1%의 비율로 흔하게 나타나는 질환이다[2-4].

癎疾(epilepsy)은 神經機能의 障碍로 발생되는 中樞神經系 腦神經細胞의 비정상적인 電氣的 興奮發射에 의해 급격하고, 不隋意的이며, 可逆的인 痙攣이 반복적 · 만성적으로 나타나는 것으로 정의할 수 있다[2].

韓醫學에서는 《素問 · 奇病論》[5]에 癲疾이라는 명칭으로 癎疾에 대한 기록이 있으며, 《太平聖惠方》[6]에 癎疾을 癲癎이라는 하나의 독립된 病名으로 記載한 후 많은 後代 醫家들이 癲癎이라는 病名으로 癎疾에 대해 연구하였다[7,8].

간질은 근래에 점차 증가하고 있는 추세이며 간질경련의 발생 기전은 정확하게 밝혀지지 않았으나 최근에 중추의 신경전달기능 균형 소실이 발작의 원인이라는 학설이 발표된 후, 중추 신경계에서 흥분성 또는 억제성 신경 전달 물질로 작용하는 아미노산들이 관심의 대상이 되고 있다[9-11].

현재까지 간질의 치료에 사용되고 있는 抗痙攣劑는 중추신경계에 작용하므로 중추신경 억제 작용과 다양한 부작용이 나타나는 문제점이 있어 장기간 복용하여도 부작용이 경미하며 간질발병부위에 선택적으로 작용하는 치료약물의 개발이 절실히 요구되고 있다[12-16].

향기요법은 약물이나 꽃의 자연향기를 이용하여 질병을 예방치료하고, 心身을 회복시키는 것으로 가장 오래된 치료방법중의 하나이다[17-23].

한의학에서는 鼻療法이라 하여 수천년에 걸친 역사를 가지고 있다[24,25]. 《華佗神醫秘傳》[26], 《千金要方》[27], 《外臺秘要》[28], 《聖濟總錄》[29], 《壽世保元》[30], 《本草綱目》[31], 《東醫寶鑑》[32] 等에 기록되어 있고, 그 治療方法도 매우 다양하며, 주로 昏厥, 中風救急, 疫病, 腫瘡 等의 치료와 美容을 목적으로 사용되었다[23-33].

서양에서는 기원전 4500년경 고대 이집트인들이 芳香物質을 醫學的으로 사용하면서 시작되었다. 이후 그리스와 페르시아를 거쳐 인도의 종교적인 영향을 받아 정신과 영혼에까지 작용하는 治癒法으로 여겨지면서 로마제국과 전유럽으로 확산되었으며[18,19] 20세기초 프랑스의 가테호세(Rene Gatte fossè)에 의해 "Aromatherapie(향기요법)"라고 정의되었고 1970년대에 자연의학의 한부분으로 등장하였다[18,20].

辛夷는 木蘭科에 속한 落葉灌木인 자목련 혹은 백목련의 花蕾를 건조한 것으로 藥性이 辛溫升散한 藥材로 芳香性이 있으며, 辛夷 속에 함유된 휘발성 精油는 鎭痛, 鎭靜하는 작용을 가지고 있다[34-37].

이에 著者는 辛夷香이 mouse의 抗痙攣에 미치는 效能을 실험적으로 입증하고자 mouse에 辛夷香을 吸入시킨후 痙攣을 유발시켜 항경련 효과를 관찰하고, 腦中 glutamic acid 및 GABA 농도와 GABA-T, GAD 활성을 관찰한 결과 有意性있는 成績을 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 材料 및 方法

1. 材料

(1) 試藥 및 器具

試藥 中 pentylenetetrazole, strychnine, bicuculline, picrotoxin, γ-aminobutyric acid, L-glutamic acid, o-phthaldialdehyde, 2-aminoethylisothiouronium bromide, ATP, nicotinamide, NADH, NADPH, α-ketoglutaric acid, L-α-aminobutyric acid 등은 Sigma제, glycine, N,N'-methyl-bisacrylamide, malondialdehyde는 Aldrich제, semicarbazide, 2-mercaptoethanol는 Junsei chemical 제, trichloroacetic acid, sodium tungstate는 Katayama 제, high performance liquid chromatography에 사용된 물과 methanol 및 ethanol은 Merck사 제품을 사용하였으며 기타 사용한 시약은 특급내지 일급시약으로 실험목적에 적합한 것을 사용하였다.

실험에 사용한 기기는 membrane filter(Gelman, 47 mm, 0.2 μm: Microfilteration systems, 13 mm, 0.2 μm), filter holder(Milipore, 47 mm: Gelman, 13mm), UV-spectrophotometer(Shimadzu, UV-240), refrigerated centrifuge (Beckman, J2-21), ultracentrifuge(Hitachi, 65-P7), HPLC column(Water, RP-C18, 4.0 mm I.D. 10 μm), HPLC pump(Varian 5000), HPLC controller(Varian ODS 401), fluoresence detector(Varian), cold lab. chamber (Korean manhattan, KMC-8512), ECT unit 7801(Ugo Basile, Italy)등 이었다.

(2) 動物

실험동물은 일정한 조건(온도 : 20±2℃, 습도 : 40~60%, 명암 : 12시간 light/dark cycle)으로 2주 동안 적응시킨 체중 25g 내외의 ICR계 웅성(雄性) 생쥐를 사용하였다. 실험전 24시간 동안은 사료를 제거하고 물만 섭취케 하였다. 이때 효소활성의 일중 변동을 고려하여 실험동물을 일정시간(오전 10:00~12:00)내에 처치하였다.

(3) 藥材

본 실험에 사용한 약재는 辛夷의 花蕾만을 엄선하여 사용하였으며, 辛夷를 상자(크기 : 1.5×8×3.6cm/30마리, 30g/30마리)에 넣어서 2, 4, 8, 12, 24時間 實驗動物에 吸入시키고 아래의 實驗을 행하였다.

2. 方法

(1) 抗痙攣效果

1) 最大 電擊 痙攣(MES:Maximal electric seizure)

Woodbury등[38]의 방법에 준해 전격경련 자극장치를 이용하여 생리식염수를 점적한 양눈에 50mA, 110V, 60Hz의 정전류를 0.2초간 통전하여 뒷발의 강직성 신전경련의 발현을 지표로 하여 최대 전격 경련의 발현 및 사망의 유무를 관찰하였다.

2) Strychnine 痙攣

Araki등[39]의 방법에 준하여 strychnine 2.5mg/kg을 복강내에 주사하여 경련의 발현 및 사망의 유무를 관찰하였다.

3) Pentylenetetrazole 痙攣

Sohn등[40]의 방법에 준하여 pentylenetetrazole(70mg/kg, s.c.)을 주사하여 경련의 발현 및 사망의 유무를 관찰하였다.

4) Bicuculline 및 Picrotoxin 痙攣

Holland등[41]의 방법에 준하여 bicuculline(3.2 mg/kg) 및 picrotoxin(5.0 mg/kg)을 주사하여 경련의 발현 및 사망의 유무를 관찰하였다.

(2) 酵素源의 造製

실험동물을 탄산가스로 마취 치사하고 두개골을 정중선을 따라 절개하고 뇌 조직을 적출하여 0.9% 생리식염수로 씻은 다음 조직 1g당 1ml의 0.1M potassium phosphate buffer(pH 7.5)를 가하여 빙냉하에서 glass teflon homogenizer로 마쇄하였다. GABA-T 활성 측정의 효소원은 마쇄 균질액을 35,000 × g에서 30분간 원심분리하

여 얻은 상징액을 사용하였다. GAD 활성 측정의 효소원은 뇌조직을 1mM aminoethylisothiouronium bromide와 2mM pyridoxal-5'-phosphate를 포함하는 0.3M triethanolamine buffer(pH 6.8)로 균질 마쇄한 다음 15,000 × g에서 20분간 원심분리하여 얻은 상징액을 효소원으로 사용하였다.

(3) 腦 組織中 GABA 및 glutamic acid 含量 측정

뇌 조직중 GABA(γ-aminobutyric acid) 및 glutamic acid의 함량 측정은 Allen등[42]의 방법을 약간 변경하였다. 뇌 조직을 1mM aminoethylisothiouronium bromide와 2mM pyridoxal-5'-phosphate를 포함하는 0.3M triethanolamine buffer(pH 6.8)로 10% 마쇄균질액을 조제한 다음 15,000 × g에서 20분간 원심분리 하여 얻은 postmitochondria 분획을 일정량의 200mM potassium phosphate buffer(pH 6.8)에 첨가한 후 빙냉의 ethanol로 제단백시켰다. 이것을 원심분리 하여 얻은 상징액을 membrane filter를 사용하여 여과한 다음 여액중에 함유된 GABA 및 glutamic acid의 함량을 고속액체 크로마토그래프를 이용하여 분리시킨 후 표준품의 유지시간(GABA: 11.3분, glutamic acid: 19.8분)과 비교확인한 후 표준 검량선에 준해 그 함량을 산정하였다(Table Ⅰ). GABA 및 glutamic acid의 함량은 조직 단백질 1mg당 nmole로 나타내었다.

Table Ⅰ. Conditions of HPLC for the determination of brain GABA and glutamic acid concentration in mice

Parameter	Conditions
Column	RP-C_{18}(150 × 4.0 mm I.D., 10 μm)
Flow rate	0.6 ml/min
Mobile phase	10mM potassium acetate buffer (pH 6.5) - Methanol
Gradient	Methanol 20% → 70%/40 min
Attenuation	8
Detector	Fluorescence detector (λAC : 340nm, λEm : 450nm)

(4) 酵素活性 測定

1) GABA-T活性 測定

GABA-T(GABA-transaminase)의 활성은 Bergmeyer[43]의 방법에 따라 일정량의 0.15M potassium phosphate buffer(pH 6.8)에 60mM α-ketoglutaric acid 100μl와 기질인 4μM GABA 50μl및 조제된 효소원 100μl를 첨가하여 incubator에서 30분간 반응시킨 다음, 이때 생성된 succinic semialdehyde에 조효소인 0.12mM NADP 10μl를 첨가하고 20분간 반응시켜 생성되는 NADPH를 340nm에서 측정하여 효소 활성을 산정한다.

2) GAD活性 測定

GAD(glutamic acid decarboxylase)의 활성은 Allen등[42]의 방법에 따라 일정량의 200mM potassium phosphate buffer(pH 6.8)에 기질인 0.4mM glutamic acid 200μl와 조효소인 10mM pyridoxal-5'-phosphate 400μl및 조제된 효소원 100μl를 함께 첨가하여 incubator상에서 20분간 반응시킨 후 빙냉의 ethanol로 반응을 종료시키고 원심 분리하여 얻은 상징액을 membrane filter를 사용하여 여과한 다음 그 여액중에 함유된 GABA의 함량을 고속 액체 크로마토그래프를 이용하여 정량하였다.

(5) 蛋白質 定量 및 統計處理

단백질의 함량은 Lowry등의 방법[44]에 준하여 bovine serum albumin (Sigma, Fr. No Ⅳ)을 표준품으로 하여 측정하였다. 본 실험에서 얻어진 결과는 평균치±표준편차로 표시하였고, 통계적 유의성은 Duncan's new multiple range test를 이용하였다.

Ⅲ. 實驗結果

1. 抗痙攣 效果

(1) 最大電擊痙攣

辛夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하고 MES로 경련을 유발 시켰을 때 각 실험예에서 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 양성대조물질로 사용한 phenobarbital

100mg/kg 경구투여에서는 강직성경련 및 사망수를 억제시켰다(Table Ⅱ).

Table Ⅱ. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the MES-induced convulsion and mortality in mice

Treatment	Time (hr)	N	Convulsion(%) T.E.	Convulsion(%) C.C.	Mortality(%)
Control		10	100	10	90
Magnoliae Flos	2	10	100	20	90
	4	10	100	10	80
	8	10	100	10	80
	12	10	100	10	90
	24	10	100	20	80
PHB		10	0	100	0

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received electric shock(110V, 50mA, 0.2 seconds). The procedure was described in the experimental methods.

T.E. : tonic extensive convulsion, C.C. : clonic convulsion, PHB : phenobarbital (100mg/kg, p.o.).

(2) Strychnine 痙攣

辛夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하고 strychnine으로 경련을 유발 시켰을 때 각 실험예에서 대조군에 비하여 경련 발현시간, 사망률 및 사망시간에서 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 100mg/kg 경구투여에서는 경련발현시간, 사망률 및 사망시간을 유의적인 증가를 보여 항경련작용을 나타내었다(Table Ⅲ, Fig 1 · 2 · 3).

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received strychnine (2.5mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.D. and values followed by the same superscript are not significantly different($p<0.05$) each other by New multiple square method.

T.E. : tonic extensive convulsion, Inc. : incidence, Lat. : latent time from strychnine treatments, PHB : phenobarbital (100mg/kg, p.o.).

Table Ⅲ. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the strychnine-induced convulsion and mortality in mice

Treatment	Time	N	Onset Inc(%)	Onset Lat(sec)	T.E. Inc(%)	T.E. Lat(sec)	Mortality Inc(%)	Mortality Lat(sec)
Control		10	100	236.4±18.4^{a,b}	100	244.9±29.2^{a,b}	100	262.4±33.7^{a}
Magnoliae Flos	2	10	100	232.6±18.8^{a}	100	254.7±20.6^{b}	100	284.2±23.2^{a}
	4	10	100	244.1±20.4^{a}	100	262.3±26.2^{a}	100	280.0±24.8^{a}
	8	10	100	268.3±14.6^{b}	100	274.6±18.8^{b}	100	293.7±21.3^{a}
	12	10	100	242.2±29.3^{b}	100	252.9±30.1^{a}	100	273.4±29.2^{a}
	24	10	100	239.7±24.3^{a}	100	285.2±30.9^{b}	100	299.7±31.2^{a}
PHB		10	90	484.9±36.7^{c}	40	-	0	-

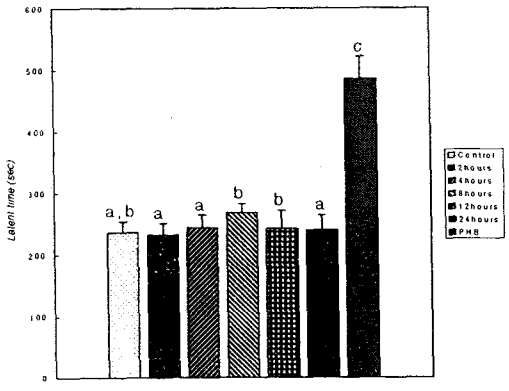

Fig. 1. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the strychnine-induced time of onset in mice

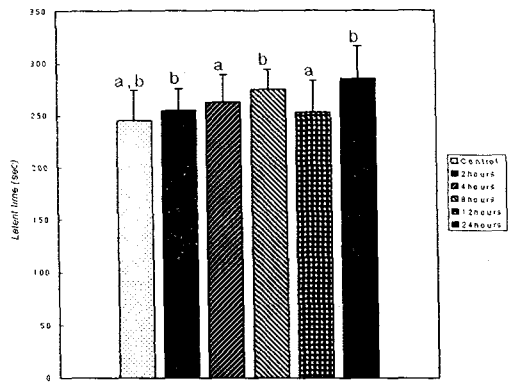

Fig. 2. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the strychnine-induced time to tonic extensive convulsion in mice

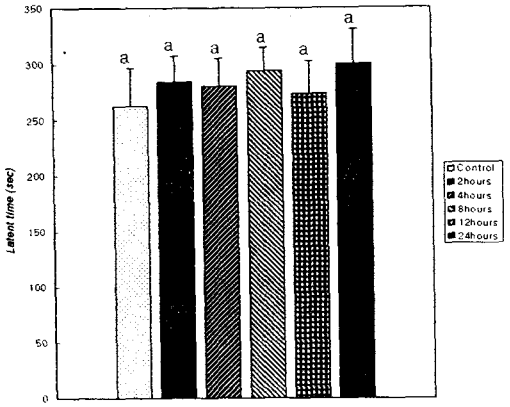

Fig. 3. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the strychnine-induced time of death in mice

(3) Pentylenetetrazole 痙攣

辛夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하고 pentylenetetrazole로 경련을 유발 시켰을 때 2, 4시간의 흡입에서 대조군에 비하여 경련 발현시간, 사망률 및 사망시간에서 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나, 8시간 동안 흡입하였을 때는 경련 발현시간 및 사망률에서 유의적으로 증가시킴을 관찰할 수 있었으며 12, 24시간 吸入에서도 동일한 양상을 보였다. 또한 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 100mg/kg 경구투여에서는 경련발현시간, 사망률 및 사망시간을 유의적으로 증가시켜 항경련작용을 나타내었다(Table Ⅳ, Fig 4·5·6).

Table Ⅳ. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the pentylenetetrazole-induced convulsion and mortality in mice

Treatment	Time	N	Onset		T.E.		Mortality	
			Inc(%)	Lat(sec)	Inc(%)	Lat(sec)	Inc(%)	Lat(sec)
Control		10	100	48.6±2.17[a]	100	174.6±9.27[a]	100	189.4±10.2[a]
Magnoliae Flos	2	10	100	56.2±2.83[a]	100	164.8±10.2[a]	100	192.3±18.2[a]
	4	10	100	61.9±3.21[a]	100	192.4±8.96[a]	100	210.3±20.6[a,b]
	8	10	100	120.3±12.4[b]	100	200.8±17.4[a,b]	100	284.1±18.6[c]
	12	10	100	180.6±18.2[c]	100	246.3±21.6[c]	100	301.9±21.4[d]
	24	10	100	200.8±20.4[c]	100	262.3±27.2[c]	100	312.7±17.6[d]
PHB		10	0	-	0	-	0	-

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received pentylenetetrazole(70 mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values are Mean ± S.D. and values followed by the same superscript are not significant($p<0.05$) each other by New multiple square method.

T.E. : tonic extensive convulsion, Inc. : incidence, Lat. : latent time from pentylenetetrazole treatments, PHB : phenobarbital (100mg/kg, p.o.).

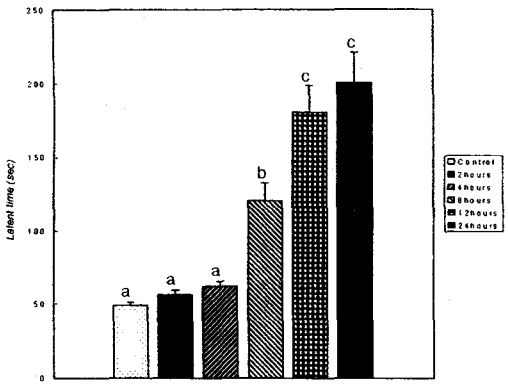

Fig. 4. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the pentylenetetrazole-induced time of onset in mice

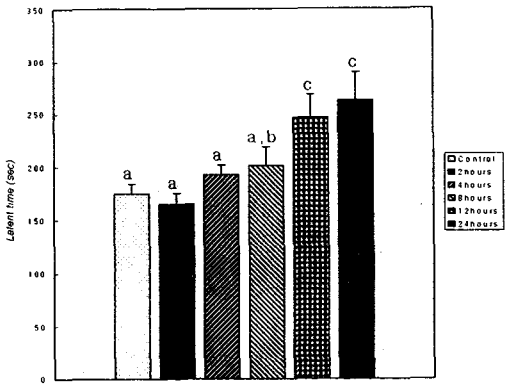

Fig. 5. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the pentylenetetrazole-induced time to tonic extensive convulsion in mice

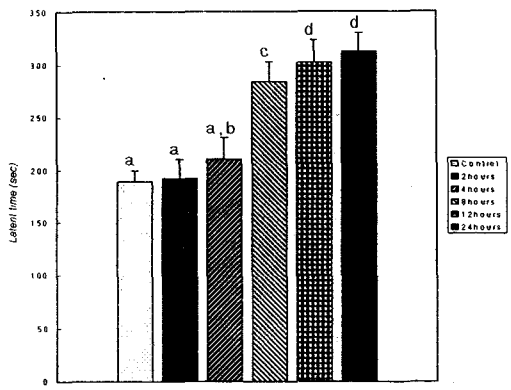

Fig. 6. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the pentylenetetrazole-induced time of death in mice

Table V. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the bicuculline-induced convulsion and mortality in mice

Treatment	Time	N	Onset		T.E.		Mortality	
			Inc(%)	Lat(sec)	Inc(%)	Lat(sec)	Inc(%)	Lat(sec)
Control		10	100	325.3±54.2[a]	100	383.8±46.2[a]	100	402.4±31.6[a]
Magnoliae Flos	2	10	100	343.2±27.8[a]	100	375.9±29.5[a]	100	395.2±43.5[a]
	4	10	100	331.8±28.9[a]	100	378.6±43.3[a]	100	392.1±33.9[a]
	8	10	100	328.4±34.0[a]	100	366.9±43.9[a]	100	379.8±20.9[a]
	12	10	100	330.9±37.2[a]	100	357.0±31.9[a]	100	388.5±31.1[a]
	24	10	100	334.2±38.6[a]	100	347.9±28.8[a]	100	365.9±41.7[a]
PHB		10	0	-	0	-	0	-

(4) Bicuculline 痙攣

辛夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하고 bicuculline으로 경련을 유발 시켰을 때 각 추출물에서의 경련 발현시간, 사망률 및 사망시간에서 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 100mg/kg 경구투여에서는 경련발현시간, 사망률 및 사망시간을 유의적인 증가를 보여 항경련작용을 나타내었다(Table V, Fig 7 · 8 · 9).

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received bicuculline(3.2 mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.D. and values followed by the same superscript are not significantly different($p<0.05$) each other by New multiple square method.

T.E. : tonic extensive convulsion, Inc. : incidence, Lat. : latent time from bicuculline treatments, PHB : phenobarbital (100mg/kg, p.o.).

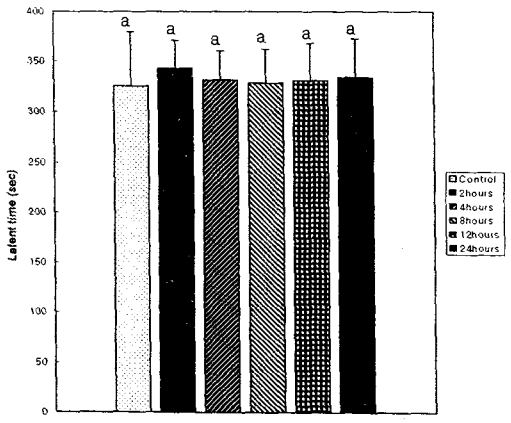

Fig. 7. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the bicuculline-induced time to onset in mice

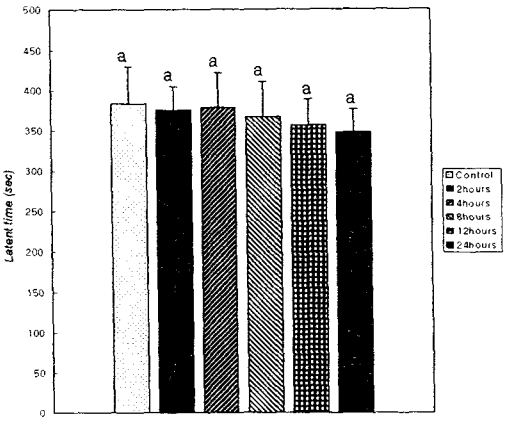

Fig. 8. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the bicuculline-induced time to tonic extensive convulsion in mice

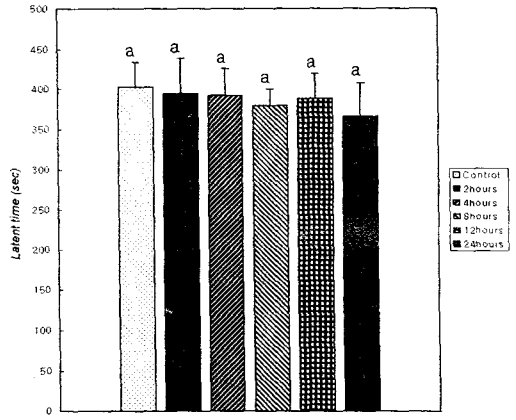

Fig. 9. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the bicuculline-induced time to death in mice

(5) Picrotoxin 痙攣

辛夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하고 picrotoxin으로 경련을 유발 시켰을 때 각 추출물에서의 경련 발현시간, 사망률 및 사망시간에서 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 양성대조물질로 사용한 phenobarbital 100mg/kg 경구투여에서는 경련발현시간, 사망률 및 사망시간을 유의적인 증가를 보여 항경련작용을 나타내었다(Table VI, Fig. 10 · 11 · 12).

Table Ⅵ. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the picrotoxin-induced convulsion and mortality in mice

Treatment	Time	N	Onset		T.E.		Mortality	
			Inc(%)	Lat(sec)	Inc(%)	Lat(sec)	Inc(%)	Lat(sec)
Control		10	100	605.7±24.3[a]	100	637.8±45.6[a]	100	652.4±11.5[a]
Magnoliae Flos	2	10	100	619.9±28.1[a]	100	645.7±38.1[a]	100	661.3±23.9[a]
	4	10	100	614.2±26.4[a]	100	645.5±13.2[a]	100	662.9±13.3[a]
	8	10	100	611.8±48.5[a]	100	636.2±22.6[a]	100	645.8±20.6[a]
	12	10	100	603.9±23.4[a]	100	628.9±20.6[a]	100	659.7±20.9[a]
	24	10	100	619.2±33.2[a]	100	637.7±38.4[a]	100	664.7±26.3[a]
PHB		10	0	-	0	-	0	-

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received picrotoxine(5.0 mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values are mean ± S.D. and values followed by the same superscript are not significantly different($p<0.05$) each other by New multiple square method.

T.E. : tonic extensive convulsion, Inc. : incidence, Lat. : latent time from picrotoxin treatments, PHB : phenobarbital (100mg/kg, p.o.).

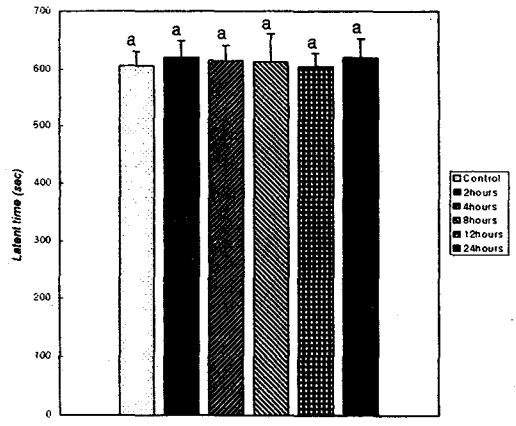

Fig. 10. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the picrotoxin-induced time to onset in mice

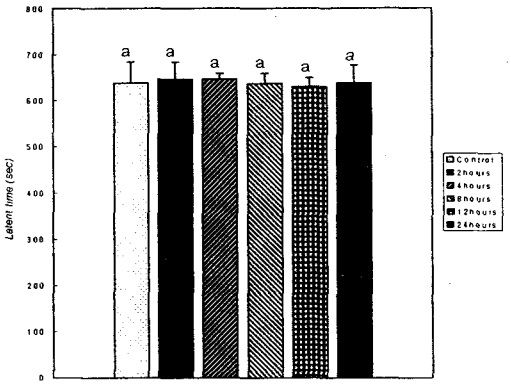

Fig. 11. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the picrotoxin-induced time to tonic extensive convulsion in mice

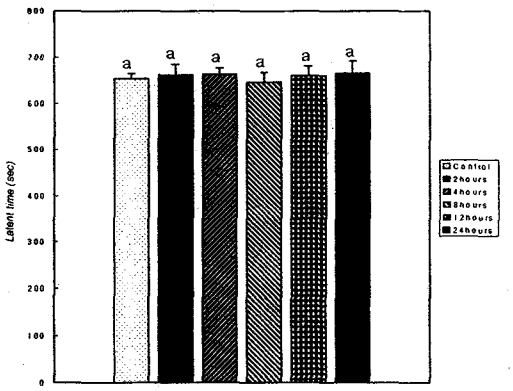

Fig. 12. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the picrotoxin-induced time to death in mice

2. 腦中 GABA 含量에 미치는 영향

辛夷香을 흡입한 다음 PTZ로 경련을 유발시키고, 뇌조직중 GABA의 함량 변화를 나타내었다.

GABA 함량의 경우 대조군이 2.19±0.13 GABA nmole /mg protein인데 비하여 PTZ투여군은 1.22±0.08 GABA nmole/mg protein로서 약 45% 감소하였고, 辛夷香을 24시간 흡입한 군은 1.78 ± 0.07 GABA nmole/mg protein로 PTZ 투여군 보다 46% 증가하여 대조군의 수준에는 미치지 못하나 증가됨을 관찰 할 수 있었다. 한편 辛夷香을 2시간, 4시간, 8시간, 12시간 흡입한 군은 PTZ에 의하여 감소되는 뇌중의 GABA의 농도에 유의성있는 영향을 미치지 못하였다.(Table Ⅶ, Fig. 13).

Table Ⅶ. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain GABA level in pentylenetetrazole-induced mice

Tretment	Time (hr)	Content[1)]	% of control
Control		2.19 ± 0.13[a]	100
PTZ		1.22 ± 0.08[b]	55.7
Magnoliae Flos	2	1.20 ± 0.18[b]	54.8
	4	1.17 ± 0.15[b]	53.4
	8	1.23 ± 0.09[b]	56.2
	12	1.37 ± 0.11[b]	62.6
	24	1.78 ± 0.07[c]	81.3

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received pentylenetetrazole(70 mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values represent means±S.D.(n=7) and by the same superscript are not significantly different ($p<0.05$) each other by new multiple square method.

1)content : GABA nmole/mg protein

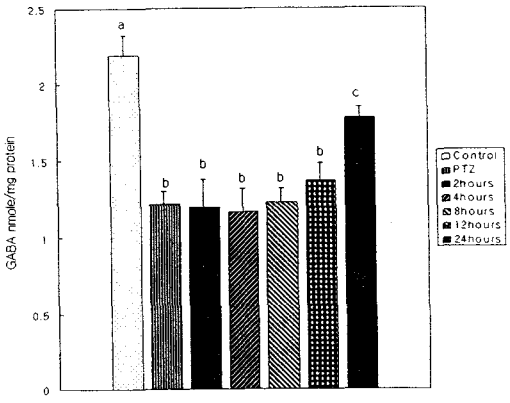

Fig. 13. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain GABA level in pentylenetetrazole-induced mice

3. 腦中 glutamic acid 含量에 미치는 영향

辛夷香을 흡입한 다음 PTZ로 경련을 유발시키고, 뇌조직중 glutamic acid의 함량 변화를 나타내었다.

glutamic acid의 함량은 대조군이 9.79±0.26 glutamate nmole/mg protein인데 비하여 PTZ투여군은 19.39±0.47 glutamate nmole/mg protein으로서 약 98% 증가를 보였고, 辛夷香을 12시간, 24시간 흡입한 군은 각각 15.27 ± 0.49 glutamate nmole/mg protein, 13.42 ± 0.37 glutamate nmole/mg protein으로 PTZ 투여군의 79%, 69%로 억제되었다. 한편 辛夷香을 2시간, 4시간, 8시간 흡입한 군은 PTZ에 의하여 증가된 뇌중의 glutamic acid 농도에는 유의성 있는 영향을 미치지 못하였다(Table Ⅷ, Fig. 14).

Table Ⅷ. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain glutamic acid level in pentylene-tetrazole-induced mice

Tretment	Time (hr)	Content[1)]	% of control
Control		9.79 ± 0.26[a]	100
PTZ		19.39 ± 0.47[b]	198
Magnoliae Flos	2	18.46 ± 0.52[b]	189
	4	20.37 ± 0.36[b]	208
	8	16.81 ± 0.53[b]	172

Tretment	Time (hr)	Content[1)]	% of control
	12	15.27 ± 0.49[b,c]	156
	24	13.42 ± 0.37[c]	137

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received pentylenetetrazole (70 mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values represent means±S.D.(n=7) and by the same superscript are not significantly different ($p<0.05$) each other by new multiple square method.

1)content : Glutamate nmole/mg protein

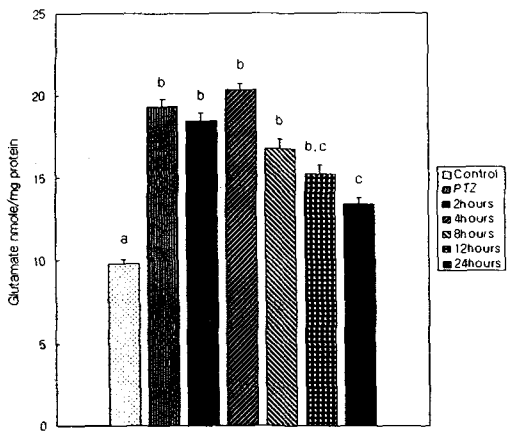

Fig. 14. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain glutamic acid level in pentylenetetrazole-induced mice

4. 腦中 GABA의 생합성과 대사에 관여하는 효소활성에 미치는 영향

후夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하고서 PTZ로 경련을 유발시키고, 腦中 GABA-T의 활성에 미치는 영향을 관찰한 성적이다.

GABA-T의 활성은 대조군이 1.40±0.12 NADPH nmole/mg protein인데 비하여 PTZ투여군은 2.13±0.18 NADPH nmole/mg protein으로서 약 52% 증가하였고, 후夷香을 8, 12, 24시간 흡입한 군은 각각 1.98±0.13 NADPH nmole/mg protein, 1.86±0.17 NADPH nmole /mg protein, 1.54±0.20 NADPH nmole/mg protein으로 PTZ 투여군보다 7%, 13%, 18% 감소하여 대조군의 수준으로 회복되고 있음을 관찰 할 수 있었다. 한편, 후夷香을 2, 4시간 흡입에서는 PTZ의 투여로서 현저히 증가되는 GABA-T의 활성을 저지하지는 못하였다(Table Ⅸ, Fig. 16).

Table Ⅸ. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain GABA-T activity in pentylenetetrazole-induced mice

Tretment	Time (hr)	Activity[1)]	% of control
Control		1.40 ± 0.12[a]	100
PTZ		2.13 ± 0.18[b]	152
Magnoliae Flos	2	2.10 ± 0.15[b]	150
	4	2.15 ± 0.08[b]	154
	8	1.98 ± 0.13[b,c]	141
	12	1.86 ± 0.17[c]	133
	24	1.54 ± 0.20[c]	110

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received pentylenetetrazole(70 mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values represent means±S.D.(n=7) and by the same superscript are not significantly different ($p<0.05$) each other by new multiple square method.

1)activity : NADPH nmole/mg protein/hr

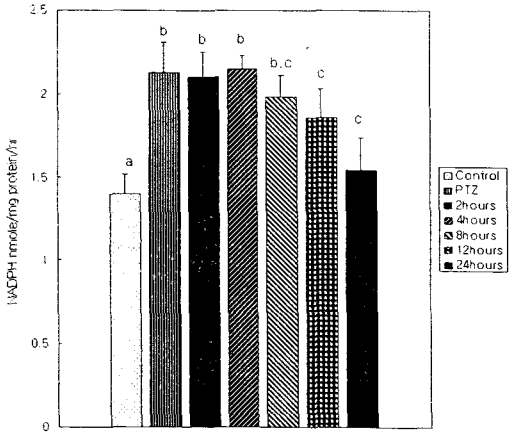

Fig. 15. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain GABA-T activity in pentylenetetrazole-induced mice

5. 腦中 glutamic acid의 생합성과 대사에 관여하는 효소활성에 미치는 영향

辛夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하고서 PTZ로 경련을 유발시키고, 腦中 GAD의 활성에 미치는 영향을 관찰한 성적이다.

GAD의 활성은 대조군이 7.31±0.36 GABA nmole/mg protein인데 비하여 PTZ투여군은 7.92±0.26 GABA nmole/mg protein으로서 약 8% 증가를 보였으나 통계적인 유의성은 없었으며, 辛夷香을 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입하므로서 본 효소의 활성은 다소 변동이 있었으나 대조군과 유의적인 변화는 없었다(Table X, Fig. 16).

Table X. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain GAD activity in pentylenetetrazole-induced mice

Tretment	Time (hr)	Activity[1)]	% of control
Control		7.31 ± 0.36[a,b]	100
PTZ		7.92 ± 0.26[a]	108
Magnoliae Flos	2	7.98 ± 0.30[a]	109
	4	7.80 ± 0.21[a]	107
	8	7.95 ± 0.40[b]	109
	12	8.00 ± 0.52[b]	109
	24	8.01 ± 0.49[b]	110

The fragrance of Magnoliae Flos was inhaled for 2, 4, 8, 12, 24 hours to mice. And ten min after the final inhalation of sample, samples were received pentylenetetrazole(70 mg/kg, i.p.). The procedure was described in the experimental methods. Values represent means±S.D.(n=7) and by the same superscript are not significantly different ($p<0.05$) each other by new multiple square method.

1)activity : GABA nmole/mg protein/hr

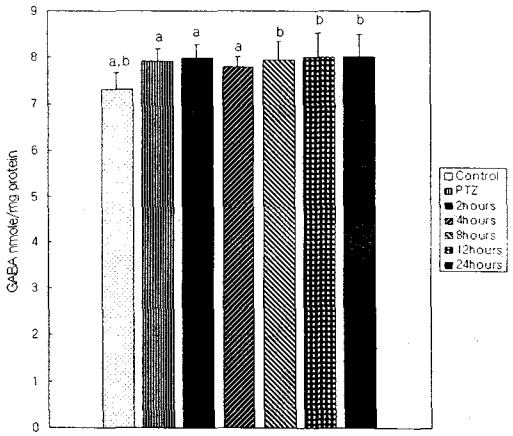

Fig. 16. Effect of the fragrance of Magnoliae Flos on the brain GAD activity in pentylenetetrazole-induced mice

Ⅳ. 考 察

한의학에서 痙攣은 驚風에 속한다. 驚風은 宋代의 王肯堂[45]에 의하여 처음 사용된 용어로 그 이전에는 癎疾과의 구분이 없었다. 그러나 病因의 根源을 찾는다면 《素問·奇病論》[5]에 처음으로 癎疾發作을 포함한 意識喪失, 痙攣發作, 意識昏迷나 기타 精神症狀이 수반되는 疾患을 癲證으로 취급하였다. 또한 胎病이라고 하여 유전적 소인과

病巢가 머리에 있음을 시사하고 있다.

驚風과 癎疾의 상관성을 언급한 것은 隋代에 巢元方[46]이 驚候라는 표현을 써서 血氣가 不和하고 熱實內在하면 心腎이 不定하여 驚候를 나타내고 그 정도가 극도로 악화되면 掣縮證狀이 나타나 癎疾이 된다고 설명하여 驚風의 원인이 熱이며, 관련장기는 心과 腎이고 간질로 이행되는 相連性을 예리하게 지적하였다. 驚風의 기본병리적 기전에 대해 王肯堂[45]은 實熱에 挾風邪를 함께 설명하였고 北宋代의 錢乙[47]은 心熱로 인하여 肝風을 發하여 驚風이 발생된다고 설명하여 五臟概念과 心과 肝을 驚風의 발생장기로 간주하였다. 이후 明代의 王[28]은 病因을 痰, 熱, 風, 驚의 四因으로 설명하면서 驚蓄의 발생기전을 痰生熱, 熱生風, 風生驚, 驚生蓄으로 설명하였다.

간질은 唐代以後 癎으로 분류하기 시작했으며, 宋代에 들어와서 《太平聖惠方》[6], 《幼幼新書》[48], 《小兒藥證直訣》[47] 등에서는 癎을 별도의 疾患으로 분류하였다. 특히 王懷隱 等이 편집한 《太平聖惠方》[6]에서는 癲癎이라는 하나의 독립된 病名을 사용하였는데 이후 오늘에 이르기까지 癲狂은 精神神經系統의 疾病을, 癲癎은 癎疾을 표기하는 것으로 되었다[7]. 癎疾의 原因에 대해서 《素問·奇病論》[5]에서 胎病이라하여 유전적 소인을 밝혔고, 이후 巢元方, 孫思邈, 王懷隱 等은 外感風邪를 病因으로 간주하였다. 宋代의 嚴用和는 外因으로 風寒暑濕을, 內因으로 氣鬱로 발생된 痰涎으로 因한다고 하였다. 이후 많은 학자들이 痰을 癎疾의 原因으로 주장하였다[5,49].

서양의학에서는 癎疾을 단위질병(disease entity)이라기보다는 先天的 또는 後天的으로 大腦機能에 障碍를 일으키는 여러가지 질병에 의하여 야기되는 證狀複合體(symptom complex)로 보고 있다[2]. B.C. 400년경 Hippocrates에 의해 소개되었으며 1926년 Hans Berger가 사람의 뇌파를 기록한 이후 오늘에 이르고 있다. 경련의 발생기전을 살펴보면 과민화된 뉴우런군의 이상 과극방전의 결과로 발생하는데, 과극방전이 일어나게 되면 그 자극은 뉴우런의 연결경로를 통하여 주위로 파급되어 결국 뇌세포 전체를 흥분시켜 의식을 잃게 되고 여러가지 형태의 경련발작을 일으킨다. 현재 간질의 임상적진단에서 뇌파기록계상의 비정상적인 신경 방전이 특징적으로 관찰되고 있다. 이와 같은 병변은 유전적 소인, 생화학적 대사이상, 두개골 손상, 뇌혈류 장애, 퇴행성 뇌기능 장애, 감염 등의 주로 중추신경계의 이상으로 인해 초래되는 것으로 생각되고 있다[30,51]. 최근에는 두개골 손상 및 전자 오락물, 약물 오·남용에 의한 중독 등이 간질 발작의 원인이 되고 있어 간질의 환자는 점차 증가하고 있는 추세이다.

이러한 경련의 발생기전은 정확하게 밝혀지고 있지 않으며 최근에 와서 중추의 흥분성 신경 전달 기능과 억제성 전달 기능 사이의 균형 소실이 발작의 원인이라는 학설이 제시되었으며, 특히 흥분성 신경전달 물질의 하나인 glutamic acid와 억제성 전달물질인 GABA의 기능적 균형의 장애가 발작기전의 중요한 원인으로 작용한다는 연구 보고가 제시되었다. 1980년대 이후의 간질 치료제의 개발은 주로 이와 같은 연구를 토대로 하여 이루어지고 있다.

중추 신경계의 대부분의 신경 섬유에서 흥분성 신경 전달 물질로 이용되는 glutamic acid는 식이로 섭취되거나 체내에서 생합성되며, 일부 억제성 신경 섬유 및 국소 개체성 신경 섬유에서는 glutamate decarboxylase에 의하여 GABA로 대사되어 신경 전달 물질로 이용된다. GABA는 포유동물의 뇌와 척수에 다량 존재하는 중추신경계의 억제성 신경전달 물질로 고위 중추에서는 과분극에 수반하는 synapse후 억제, 척수에서의 탈분극을 수반하는 synapse전 억제를 일으킨다. 뇌 조직에서의 GABA는 L-glutamic acid가 glutamate decarboxylase에 의해 decarboxylation되어 생합성되는데, GABA의 전구체인 glutamate는 주로 TCA cycle에서 유래된 α-ketoglutarate가 transamination되어 생성된다. 또한 간, 신장, 비장, 폐 등의 말초조직에서는 putrescine으로도 생합성된다. 이렇게 생성된 GABA는 GABA-aminotransaminase에 의해 대사되어 glutamic acid와 succinic semialdehyde로 된다[52-55].

GABA의 종전까지 알려진 receptor를 GABAA recepor, 그에 반해 새로이 발견된 receptor를 GABAB receptor로 분류하였다. GABAA recepor는 muscimol, isoguvacine과 같은 약물에 의하여 흥분되어지고, bicuculline에 의해서는 상경적으로, picrotoxin에 의해서는 비상경적으로 길항한다. GABAA recepor가 활성화되면 chloride ion conductance가

증가하고, benzodiazepine receptor와 coupling하여 거대분자를 형성해 존재하며, benzodiazepine receptor agonist는 GABAA receptor에 대한 GABA의 결합력을 증가시킨다. 한편, GABAB receptor는 mucimol에 의해 활성화되지 않고 bicuculline에 길항되지 않는 receptor로 baclofen에 의해 활성화되며, chloride channel과는 연관성이 없으나 potassium ion conductance의 상승을 수반한 과분극에 연관이 있는 것으로 알려져 있고, adenylate cyclase나 calcium channel과의 연관성도 제기되고 있다[56-60].

이들 amino acid의 기능적 균형이상은 신경 섬유내에서의 생합성, 신경 섬유 외부로의 유리, 망상 세포 등으로의 재흡수, 수용체 상에서의 결합 및 대사 등의 변동으로 인해 초래될 수 있을 것이라고 생각된다.

현재 사용되고 있는 항경련제는 1912년 phenobarbital이 소개된 이후 1980년대에 들어 새로운 항경련의 개발이 활발히 이루어져 약 20종의 new compound가 개발되고 이들의 작용기전은 voltage dependent ionic channel의 modulation, enhancement of GABA-mediated inhibition과 suppression of acidic amino acid mediated excitation으로 대별되고 있다[61]. 그러나 이들 약물들은 두 가지 약물을 공용하여 사용되는 second-line으로 사용되고 있기 때문에 한가지 약물로서의 완전한 항경련 효과를 파악하기에는 어려운 실정이다. 또한 이러한 합성약물의 장기간 치료에서는 그 부작용이 심각하여 사용이 제한되고 있는 약물들이 많을 뿐만 아니라 현재 이용되고 있는 약물 또한 장기간 복용 혹은 과용하면 과도한 중추신경 억제 작용과 심혈관 허탈, 안구진탕, 말더듬, 간조직 손상 등의 심각한 부작용이 따르며, 졸음, 두통, 착란, 우울증 등의 부작용이 빈번하게 나타나는 문제점이 있다. 그러므로 장기간 복용하여도 부작용이 경미하며 간질 발병부위에도 선택적으로 작용하는 치료약물의 개발이 절실히 요구되고 있다[48-50,56,60].

향기요법은 자연요법의 한 분야로서 식물이 가진 독특한 향의 약리작용을 이용해서 질병과 증상을 치료하여 정신적, 신체적 질병상태를 개선시켜주고 이를 통해 이차적인 신체의 활성을 꾀하는 치료법이다[17-23].

韓醫學에서는 氣味論에 기초하여 藥物이나 藥物의 煙氣, 蒸氣 등을 鼻腔內로 吸入하여 疾病을 豫防하고 治療하는 방법으로 사용하였는데[23-25], 이러한 기록은 《黃帝內經》[5,33], 《傷寒雜病論》[62], 《華佗神醫秘傳》[26], 《千金要方》[27], 《外臺秘要》[28], 《壽世保元》[30], 《本草綱目》[31], 《東醫寶鑑》[32] 等 많은 文獻에 나타나있다. 향기요법의 原理에 대해 《素問·氣厥論》[5]에는 "膽移熱於腦 則辛頗鼻淵", "蓋腦爲精髓之海 髓者骨之充也 腦者陰也 故腦滲則爲涕"라 하여 腦와 鼻가 매우 밀접한 관계가 있음을 말하고 있다. 《素問·五臟別論》[5]에 "五氣入鼻 藏於心肺"라 하였는데, 《難經·四十難》[63]에서 "心主臭, 故令鼻知香臭"라고 해석하여 鼻가 향기를 맡는 것이 心의 작용에 의하여 일어난다고 하였다. 《本草綱目》[31]에서는 "脾胃喜芳香可以養鼻是也", "脾喜芳香 肝宜辛散 脾氣舒則三焦通利而正氣和 肝鬱散則 營衛流行而病邪解"라 하여 향기가 脾胃에 영향을 주어 全身臟腑 모두에 영향을 미친다고 하였다. 《黃帝內經》[5,33]에서는 鼻와 肝, 腎, 胃, 膽, 膀胱, 大小腸, 胞宮 등과의 관계를 論하고 있어, 鼻의 機能이 肺뿐만 아니라 全身의 모든 器官과 直間接的인 관계를 형성하고 있는 것을 알 수 있다.

서양에서의 향기요법은 주로 면역계를 활성화시키거나 신경계에 작용하여 신체를 건강하게 하고 마음과 정서를 안정시키는 작용을 한다고 보고 있다[18,19]. 후각에 대해 서양의학적으로 알려진 부분은 후각자체보다는 후각의 자율신경계 조절과 정서적 행동에 미치는 영향이다[64]. 사람은 수 천 가지의 냄새를 식별할 수 있으나 기본적으로는 7가지의 냄새가 적절히 혼합되어서 나타난다[64-68]. 이는 후각이 분자적 구조에 근거한다는 증거가 된다[65,68]. 또한 최근 이론에 의하면 후각반응은 시간적, 공간적 요소도 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다[68].

후각계의 해부학적 구조를 보면 후각망울에서 후각신경은 2차뉴우런이 되어 승모세포 및 속모세포의 수상돌기와 시냅스를 이룬다. 승모세포 축삭돌기는 후각로를 형성하고 다른 후각로와 연접하여 후각 신호를 여러 곳에 전달한다. 후각로에서 직접 후각 신호를 받는 부위는 반대측 뇌의 후각망울, 전이상영역, 이상엽, 해마돌이며 시상하부 자율신경핵은 편도핵을 통해 간접으로 정보를 받는다. 후각망울로부터 중추로 흥분이 전달되는 동안, 후각

신호는 중추의 원심성 조정을 받아 수정된다. 후각신호가 변연계에 전달됨으로써 후각의 정서감정적 요소가 가미되어, 냄새의 질에 따라 즐거움 또는 역겨움 등 감정이 변화한다[64-68]. 과거에 간질이나 우울증, 마비 같은 병에 향기요법을 적용한 것은 향기의 이런 작용을 이용한 것으로 보인다. 최근의 연구에 의하면 창포, 샐비어, 라벤더가 발작에 효능이 있는 것으로 밝혀졌으며, 이 중 한두가지는 간질치료에 사용되고 있다[18].

辛夷는 木蘭科에 속한 落葉灌木인 자목련 혹은 백목련의 花蕾를 건조한 것으로 藥性이 辛溫升散한 藥材로 芳香性이 있으며, 辛夷 속에 함유된 휘발성 精油의 주성분은 citral, eugenol, 1,8-coneol이다. 祛風散寒 宣竅通鼻하는 효능이 있어 風寒感冒, 鼻淵鼻塞, 不聞香臭, 或流濁涕 등을 치료하며 휘발성 정유는 鎭痛, 鎭靜作用이 있어 두통, 鼻淵, 鼻塞不通, 齒痛 등에 사용한다고 하였다[24,34-37,69-70].

이에 著者는 방향성 약제인 辛夷香이 일정한 항경련효과를 나타낼 것으로 기대되어, 辛夷香을 실험동물에 2, 4, 8, 12, 24시간 흡입시킨 후 경련발작을 유발시켜 강직성 경련및 사망수를 측정하고, 뇌 조직중 GABA 및 glutamic acid 함량과 GABA-T, GAD 활성을 측정하였다.

먼저 辛夷香을 실험동물에 Maximal electric seizure (MES), Pentylenetetrazole (PTZ), Strychnine, Bicucullne 및 Picrotoxin에 의해 유도되는 경련발작에 미치는 영향을 검토하였을 때, MES, Strychnine, Bicuculline 및 Picrotoxin에 의하여 유도되는 경련에는 별다른 영향이 없었으나, PTZ에 의하여 유도되는 경련에서 辛夷香의 흡입군에서 시간상 차이는 있으나 경련 발작 상태가 감소되었다.

MES의 시험은 gland mal의 특징적인 징후인 generized tonic chlonic seizure의 조절에 관련이 있으며, strychnine은 중추신경계를 전반적으로 흥분시키지만 주로 척수부위를 흥분시킨다. 이의 작용기전은 척수에서 억제성 전달인자인 glycine과 선택적 길항 및 renshow 세포의 활동을 차단하여 접합 후 억제기능(postsynaptic inhibition)을 저해시켜 흥분 및 강직성 경련을 일으키는 것으로 알려져 있다. Bicuculline 및 picrotoxin은 중추신경계의 접합 전 억제기능(presynaptic inhibition)의 저해로 흥분작용이 나타나며 이의 기전은 GABA-A수용체와 선택적으로 길항하여 경련을 일으키는 것으로 알려져 있다[71 74].

PTZ는 strychnine과 picrotoxin과는 달리 접합전 및 접합후 기능에는 관계없이 중추신경 흥분제로 chloride 이온 전도에 미치는 GABA의 작용을 저해하는 것으로 보고되어 있으나, 자세한 저해 기전은 알려지지 않고 있으며, 현재 결여발작이나 간대성근경련의 경련 양상을 일으키는 간질 발작을 유도하는 실험 모델로서의 용도로만 주로 사용되고 있는 약물이다[75,76].

辛夷香을 시간별로 흡입한 실험동물에 PTZ를 투여하고 뇌중 GABA의 함량을 측정하였을 때, 대조군에 비하여 PTZ 단독 투여군에서는 GABA의 함량이 현저히 감소하였으나, 辛夷香을 흡입한 군에서는 이러한 GABA 함량의 감소현상이 현저히 억제되어 대조군 수준에 가깝게 증가되었다.

GABA-T는 뇌 조직 중에서 억제성 신경섬유 말단과 망상세포계 등에 분포되며, 재흡수된 GABA를 glutamic acid와 succinic semialdehyde로 불활성화 시키는 역할을 하는 효소이다[77-79]. GABA-T의 활성은 PTZ 단독 투여군에서 대조군에 비해 약 52% 정도 증가하였으나, 辛夷香을 흡입한 군에서는 PTZ에 의하여 증가되던 효소의 활성이 억제되었다.

이와 같은 GABA-T 활성의 변동은 GABA의 함량의 변화와 연관시켜 생각 할 수 있으며, 辛夷香의 항경련 작용은 뇌중 GABA-T와 이에 따른 GABA 함량의 변동에 기인하는 것으로 생각할 수 있다.

한편, PTZ에 의하여 유도되는 경련 발작 상태에서 뇌중의 glutamic acid 함량 변화를 검토하였을 때, 현저한 함량의 증가 현상을 관찰 할 수 있었으며, 이러한 현상은 辛夷香을 흡입하므로서 함량이 감소되는 경향을 보였다. 그러므로 PTZ에 의해 유발되는 경련의 발작 상태가 뇌중 glutamic acid의 함량과 무관하지 않을 것으로 생각 할 수 있었다.

Glutamic acid의 함량 증가 현상은 억제성 신경 섬유(GABAergic neuron)에서 GABA-T 활성의 증가로 인한 대사산물로서의 증가와, 흥분성 신경섬유(glutami- nergic neuron) 말단에서 유리되는 신경 전달 물질로서의 증가라

는 두 가지 요인과 관련시켜 설명할 수 있다[80-82]. 그러나 PTZ에 의해 유발되는 발작 상태에서 관찰되는 뇌중 glutamic acid 함량 증가 현상의 정도가 GABA-T의 활성 정도에 비하여 현저한 차이가 있으므로, 이러한 현상은 억제성 신경 섬유에서 GABA-T 활성의 증가로 인한 GABA 대사 산물이 증가하기 때문이라기 보다는 흥분성 신경 섬유의 작용이 GABA의 함량감소로 인해 저하되었기 때문이라고 생각되지만, 이점에 대하여서는 좀더 깊은 연구가 검토되어야 할 것으로 생각된다.

섭취되거나 생합성된 glutamic acid는 뇌중 억제성 신경섬유에 분포하는 효소인 GAD에 의하여 GABA로 대사된다[83-87]. Glutamic acid가 PTZ의 투여로 현저한 함량 증가를 보이는 것에 비하여, GAD의 활성은 다소 증가하는 경향만을 보이므로, glutamic acid의 함량 증가에 관여하는 억제성 신경섬유 작용의 비중은 그리 크지 않을 것으로 생각할 수 있다. 한편, 이러한 현상은 辛夷香을 흡입하므로서 별다른 변동을 보이지 않는 것으로 보아, GABA 함량을 조절하는 辛夷香의 작용은 GAD와는 무관할 것으로 생각된다.

이러한 결과에서 辛夷香은 뇌중 GABA의 함량증가 및 glutamic acid의 함량감소에 관여하여 PTZ에 의해 유도된 경련의 발작을 감소시키는 것을 알 수 있다. 그러므로 向後 癎疾等 痙攣性 疾患의 치료에 辛夷香을 吸入하는 방법을 사용할 수 있으리라 보이며, 나아가 癎疾治療에 單方藥物뿐 아니라 韓方 複合藥物의 香氣를 이용한 치료법의 연구가 지속적으로 이루어져야 하겠다.

V. 結 論

Mouse에 辛夷香을 흡입시킨 후 경련을 유발시켜 항경련효과를 관찰하고, 腦中 glutamic acid 및 GABA의 농도와 GABA-T, GAD의 활성을 실험적으로 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 辛夷香을 흡한 mice에서 MES, Strychnine, Bicuculline 및 Picrotoxin에 의하여 유도되는 경련에는 별다른 영향이 없었으나, PTZ에 의하여 유도된 경련 발작은 유의하게 감소시켰다.

2. 辛夷香의 흡입에 의해 GABA 함량이 대조군 수준에 가깝게 증가되었다.

3. 辛夷香의 흡입에 의해 glutamic acid 함량의 증가현상이 억제되었다.

4. GABA-T의 활성은 PTZ 단독 투여군에서 대조군에 비해 약 52% 정도 증가하였으나, 辛夷香을 흡입한 군에서는 PTZ에 의하여 증가되던 GABA-T 활성이 억제되었다.

5. GAD의 활성에는 별다른 영향이 없었다.

이상의 결과로 辛夷香은 腦中에 존재하는 아미노산의 대사계에 관여하여 PTZ에 의하여 유도된 경련에 있어서 腦中 GABA 濃度를 증가시키고 glutamic acid 濃度를 감소시켜 항경련 효과가 인정되는 바 癎疾과 같은 痙攣性 疾患에 응용할 수 있을 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. Jackson, J.H.: On the anatomical, physiological and pathological investgation of epilepsies. In "Selected writings of John Hughlings Jackson" J.H. Jackson eds., vol. 1. Hodder & Stoughton, London, p. 94, 1931.
2. 서울대학교의과대학: 신경학원론, 서울, 서울대학교출판부, pp.569-576, 1997.
3. Hauser, W.A.: Epidermiology of epilepsy. Adv. Neurol., 19, 313, 1978.
4. Porter, R.J.: Antiepileptic drug development program. Cleve. Clin. Q., 51, 293, 1984.
5. 楊維傑: 黃帝內經素問譯解, 서울, 成輔社, p.52, p.88, p.102, p.207, p.293, p.325, p.361, p.381, p.443, p.474, p.551, p.593, p.702, 1980.
6. 王懷隱: 太平聖惠方, 서울, 翰成社, pp.2743-2744, 1980.

7. 金德坤: 東醫癎疾學, 서울, 서원당, p.25, pp.31-39, 1998.
8. 黃文東: 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.370-378, 1986.
9. Crawford, J.M.: the effect upon mice if intraventricular injection of excitant and depressant amino acids. Biochem. Pharmacol., p.12, p.1443, 1963.
10. Baughman, R.W. and Gilbert, C.D.: Aspartate and glutamate as possible neurotransmitters of cells in layer 6 of the visual cortex. Nature, p.287, p.848, 1980.
11. Croucher, M.J., Collins, J.F. and Meldrum, B.S.: Anticonvulsant action of antagonists of neuronal excitation due to dicarboxylic amino acids. Science, p.216, p.899, 1982.
12. Berl, S., Lajtha, A. and Waelsch, H.: Amino acid and protein metabolism. VI. Cerebral compartments of glutamic acid metabolism. J. Neurochem., p.7, p.186, 1961.
13. Kokenge, R., Kutt, H. and McDowell, F.: Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals. Neurol., p.15, p.823, 1965.
14. Raines, A., Niner, J.M. and Pace, D.G.: A comparison of the anticonvulsant, neurotoxic and lethal effects of diphenylbarbituric acid, phenobarbital, diphenylhydantoin in the mouse. J. Pharmacol. Exp. Ther., p.186, p.315, 1973.
15. Kinsley, E., Tweedale, R. and Tolman, K.G.: Hepatotoxicity of sodium valproate and other anticonvulsant in rat hepatocyte cultures. Epilepsia, p.21, p.699, 1980.
16. Booker, H.E.: Trimethadione toxicity. In "Antiepileptic drugs" D.M. Woodbury, J.U. Penry and C.E. Pippenger eds., Raven, New York, pp. 701-703, 1982.
17. 앤드류 스텐웨이: 자연요법백과, 서울, 하남출판사, pp.116-117, 1994.
18. 로버트 티저랜드: 향기요법, 서울, 글이랑, p.57, pp.118-120, 1997.
19. 李世熙: 아로마테라피, 서울, 弘益齋, pp.29-32, pp.40-45, 1995.
20. 윤상옥: 소나무와 자연요법, 서울, 아카데믹서적, p.184, p.193, 1997.
21. 오홍근: 자연치료의학, 가림출판사, pp.87-145, 1996.
22. 주경옥: 향·향수·향기, 서울, 세창출판사, pp.168-171, 1995.
23. 全國韓醫科大學 再活醫學科敎室: 東醫再活醫學科學, 서울, 書苑堂, pp.453-454, 1995.
24. 高樹中: 中醫鼻療法全書, 北京, 華夏出版社, pp.1-12, 1994.
25. 錢俊華: 中醫鼻療法, 北京, 人民衛生出版社, pp.24-44, 1994.
26. 華 佗: 華佗神醫秘傳, 서울, 杏林書院, pp.335-336, 1958.
27. 孫思邈: 備急千金要方, 서울, 大星文化社, pp.139-141, 1992.
28. 王 熹: 外臺秘要, 서울, 大星文化社, pp.337-338, p.351, 1992.
29. 趙 佶: 聖濟總錄, 서울, 醫聖堂, p.1754, pp.1766-1768, 1993.
30. 龔廷賢: 壽世保元, 서울, 醫聖堂, p.307, p.661, p.702, 1993.
31. 李時珍: 本草綱目, 서울, 醫聖堂, p.895, p.900, p.902, p.910, pp.1941-1942, p.1945, pp.1965-1968, 1993.
32. 許 浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.363, 1990.
33. 楊維傑: 黃帝內經靈樞譯解, 서울, 成輔社, p.89, pp.105-145, pp.148-151, p.250, p.269, p.359, pp.367-374, 1980.
34. 全國韓醫科學本草學敎授共編: 本草學, 서울, 永林社, pp.522-523, 1991.
35. 康秉秀·金永坂: 方劑의 體系的 構成을 위한 臨床配合本草, 서울, 永林社, pp.342-344, 1994.
36. 池亨浚·李尙仁: 대한약전외 한약(생약)규격집 주해서, 서울, 한국메디칼인덱스사, p.276, 1998.
37. 陳存仁: 圖說漢方醫藥大事典 第4卷, 서울, 東都文化社, pp.60-63, 1984.

38. Woodbury, L.A. and Davenport, V.D.: Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. Arch. Int. Pharmacodyn., p.92, p.97, 1952.
39. Araki, S. and Ueki, S.: Changes in sensitivity to convulsion in mice with olfactory bulb ablation. Jap. J. Pharmacol., p.22, p.447, 1972.
40. Sohn, Y.J., Levitt, B. and Raines, A.: Anticonvulsant properties of diphenylthiohydantoin. Arch. Int. Pharmacodyn., p.188, p.284, 1970.
41. Holland, K.D., McKeon, A.C., Canney, D.J., Covey, D.F. and Ferrendelli, J.A.: Relative anticonvulsant effect of GABAmimetic and GABA modulatory agents. Epilepsia, p.33, p.981, 1992.
42. Allen, I.C. and Griffthis, R.: Reversed-phase high performance liquid chromatographic method for determination of brain glutamate decarboxylase suitable for use in kinetic studies. J. Chromatography, p.336, p.385, 1984.
43. Bergmeyer, H.U.: Method of enzymatic analysis, 3 eds., vol. 2, Academic press, new York, pp. 191-192, 1983.
44. Lowry, O. H., Rodebrough, N. J. Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurment with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem., p.193, p.265, 1951.
45. 王肯堂: 六科准繩, 臺北, 新文豊出版公司, p.177, 1984.
46. 巢元方: 巢氏諸病源候論, 臺中, 昭人出版社, pp.8-9, 1965.
47. 錢乙: 小兒藥證直訣, 北京, 人民衛生出版社, p.10, p.14, 1991.
48. 劉昉: 幼幼新書, 北京, 人民衛生出版社, pp.428-423, 1987.
49. 黃義完・金知赫: 東醫精神醫學, 서울, 現代醫學書籍社, pp.402-410, 1987.
50. Kokenge, R., Kutt, H. and McDowell, F.: Neurological sequelae following dilantin overdose in a patient and in experimental animals. Neurol., p.15, p.823, 1965.
51. Raines, A., Niner, J.M. and Pace, D.G.: A comparison of the anticonvulsant, neurotoxic and lethal effects of diphenylbarbituric acid, phenobarbital, diphenylhydantoin in the mouse. J. Pharmacol. Exp. Ther., p.186, p.315, 1973.
52. Gibbs, E.L., Gibbs, F.A. and Lennox, W.G.: Cerebral dysrhythmias of epilepsy. Arch. Neurol. Psychiatr., p.39, p.298, 1938.
53. Lennox, W.G.: Epilepsy and related disorders. little brown, Boston, pp. 31-34, 1960.
54. Curtis, D.R., Johnston, G.A.R.: amino acid transmitters in the mammalian nervous system. In "Reveiw of Physiology, pharmacology and Biochemistry" vol. 69. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 97-188, 1974.
55. Enna, S.J., Maggi, A., Worms, P. and Lloyd, K.G.: Mucimol: Brain pernatration and anticonvulsant potency following GABA-T inhibition. Brain. Res. Bull., p.5, p.461, 1980.
56. Simmonds, M.A.: A site for the potentiation of GABA-mediated responses by benzodiazepins. Nature, p.284, p.558, 1980.
57. Bowery, N.G.: Baclofen; 10 years on. Trends Pharmacol. Sci., p.3, p.400, 1982.
58. Mc-Geer, P.L., Eccles, S.J.C. and Mc-Geer, E.G.: Inhibitory amino acid neurotansmitters, In Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain ed. by Mc-Geer, P.L., et al., Pleum Press, pp. 197-234, 1987.
59. Sieghart, W.: Multiplicity of GABAa-benzodiazepine receptors. Trends Pharmacol. Sci., p.10, p.407, 1989.
60. Bowery, N.G.: GABAB receptors and their significance in mammalian pharmacology. Trends Pharmacol. Sci., p.10, p.401, 1989.
61. Horton, R.W.: GABA, epilepsy and anticonvulsant drugs. In "What is epilepsy?" M. Trimble and E.H. Reynolds eds., Chuchill Livingston, Edinburgh, pp. 281-292, 1984.
62. 張仲景: 新編仲景全書, 서울, 大星文化社, p.9, 1993.

63. 秦越人著, 凌耀星主編: 難經校注, 北京, 人民衛生出版社, p.72, 1991.
64. 金祐謙: 신경·근·감각, 서울, 생명의 이치, pp.278-279, pp.283-284, 1993.
65. 대한비과학회: 임상비과학, 서울, 一潮閣, pp.51-56, 1997.
66. 성호경외: 생리학, 서울, 의학문화사, pp.620-625, 1996.
67. 이종삼외: 生理學, 서울, 圖書出版 大學書林, p.337, 1998.
68. Malcolm B. Carpenter: 신경해부학, 서울, 高文社, pp.347-354, 1993.
69. 寇宗奭: 本草衍義, 서울, 醫聖堂, p.91, 1994.
70. 汪訒庵: 本草備要, 台北, 文光圖書有限公司, pp.133-134, 1976.
71. Hildebrandt, F.: Pentametylenetetrazole(Cordiazol.) Arch. Exp. pathol. Pharmakol., p.116, p.100, 1926.
72. Swinyard, E.A.: Laboratory evaluation of antiepileptic drugs. Epilepsia, p.10, p.107, 1969.
73. Bitcher, R.P., Kanai, T. and Wang, S.C.: Intravenous, cortical and intraventricular dose-effect relationship of pentylenetetrazole, picrotoxin and deslanoside in dogs. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., p.14, p.256, 1962.
74. Chapman, A.G., Riley, K., Evans, M.G. and Meldrum, B.S.: Acute effect of sodium valproate and γ-vinyl GABA on regional amino acid metabolism in the rat brain. Neurochem. Res., p.7, p.1089, 1982.
75. Metcalf, B.W.: Inhibitors of GABA metabolism. Biochem. Pharmacol., p.28, p.1705, 1979.
76. Holdiness, M.R.: Chromatographic analysis of glutamic acid decarboxylase in biological samples. J. Chromatography, p.1, p.277, 1984.
77. Annegers, J.F., Hauser, W.A. and Elveback, L.R.: Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. Epilepsia, p.20, p.729 , 1979.
78. Dulac, O. and Arthuis, M.: Open trials with vaproate in epilepsy. Epilepsia, p.25, p.S23, 1984.
79. Elwes, R.D.C., Johnson, A.L., Shorvon, S.D. and Reynolds, E.H.: The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. NEJM, p.311, p.944, 1984.
80. Callaghan, n. and Goggin, T.: Adjunctive therapy in resistant epilepsy. Epilepsia, p.29, p.S29, 1988.
81. Dulac, O., Chiron, C. and Luna, D.: Vigavatrin in childhood epilepsy. J. Child Neuro., p.6, p.2S30, 1991.
82. Sachdeo, R., Kramer, L.D., Rosenberg, A. and Sachdeo, S.: Felbamate monotherapy, controlled trial in patients with partial onset seizure. Ann. Neurol., p.32, p.368, 1992.
83. Leppik, I.E., Willmore, L.J. and Homan, R.W.: Efficancy and safety of zonisemide: results of a mulicenter study. Epilepsy Res., p.14, p.165, 1993.
84. Shorvon, S.D.: Medical assessment and treatment of chronic epilepsy. B.M.J., p.302, p.363, 1991.
85. Harold, K., Kailash, N.S., Phillippe, L., David, W.R. and J. David, L.: Preparation and anticulvulsant activity of a series of functionalized α-heteroatom-substituted amino acids. J. Med. Chem., p.34, p.2444, 1991.
86. Sheryl, J.H., Michael, J.R., Daniel, F.O., Graham, J., Roy, D.S., Denise, K.B., Laura, F.C., Mark, G.V. and Peter, A.B.: Substituted 2-bezothiazolamines as sodium flux inhibitors: quantitative structure-activity relationships and anticonvulsion activity. J.Pharmaceut. Sci., p.83, p.1425, 1994.
87. Svensson, T.H. and Thieme, G.: An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. Psychopharmacologia, (Berl.) p.14, p.157, 1969.

=Abstract=

The study on anticonvulsive effect of the fragrance of Magnoliae Flos in mice.

Yong hyun Shin · Byung Su Ku

Dept. of Oriental Neuropsychiatry, College of Oriental Medicine, Dong Guk University, Seoul, Korea

In order to prove the anticonvulsive effect of the fragrance of Magnoliae Flos in convulsion-induced mice, experiments were performed on anticonvulsive effect, GABA level, glutamic acid level, GABA-T activity and GAD activity.

The results were obtained as follows :

1. As far as anticonvulsive effect was concerned, on the convulsion induced by such as maximal electric seizure, strychnine, bicuculline, or picrotoxin it was not significant, but the convulsion induced by pentylenetetrazole it was significant comparing to the control group.

2. GABA level was increased significantly in mice.

3. Glutamic acid level was decreased significantly in mice.

4. GABA-T activity was decreased by the fragrance of Magnoliae Flos.

5. The fragrance of Magnoliae Flos was not effective in GAD activity.

From above result, the fragrance of Magnoliae Flos had significant effects on convulsion induced by pentylenetetrazole, so it is expected to clinical application on convulsive diseases such as epilepsy.